



骨粗鬆症の薬

吉川 至[†]

IRYO Vol. 67 No. 9 (376-383) 2013

【キーワード】骨粗鬆症，選択的エストロゲン受容体モジュレーター，テリパラチド，ビスホスホネート，RANKL

疾患¹⁾

骨組織は造骨細胞による骨組織形成と破骨細胞による骨吸収とのバランスにより絶えず再構築（リモデリング）が行われている。

骨粗鬆症は，このバランスが崩れ骨密度の低下と骨質の劣化により骨強度が低下し，病的骨折が生じやすくなる病態である。加齢や閉経にともない，破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回り，骨密度は低下する。また，ビタミンDやビタミンKの充足状態により骨密度は変化する。

骨吸収の亢進は破骨細胞の活性化に依存するが，閉経にともなうエストロゲンの欠乏は破骨細胞の活性化を誘導し，さらに，加齢にともなうカルシウム吸収能の低下も加齢にともなう骨密度の低下の要因となる（図1）。

代表的な続発性骨粗鬆症として，ステロイド性骨粗鬆症があり，ステロイドによる腸管からのカルシウム吸収低下等によると考えられる。

薬物治療

骨粗鬆症の予防には，運動療法や食事療法など主として造骨を促進するアプローチが有効であるが，

発症後の治療は主に骨吸収を抑制するアプローチが用いられる。

薬物治療の開始は，少なくとも食事や運動療法を指導し，骨粗鬆症の診断を行うとともに個人の有する多様な骨折危険因子を総合的に考慮し，骨折危険性を評価したうえで決定する²⁾。

薬理作用

主な治療薬の薬理作用や特徴，副作用について解説する（図2・表1）。

1. カルシウム補給剤

カルシウムは骨の構成成分であり，必要不可欠な栄養素である。このカルシウム摂取量が不足すると，副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）の分泌が促進され，骨代謝回転を亢進することにより骨吸収が増加し骨量が減少する。カルシウム薬投与によりカルシウムが充足するとPTHの分泌が抑制され，骨の代謝回転が低下し骨吸収も減少する。

現在骨粗鬆症に適応を有するのは，L-アスパラギン酸カルシウムとリン酸水素カルシウムのみである。投与量に関しては，食事からのカルシウム摂取量も考慮したうえで決定されなければならない。

国立国際医療研究センター病院 薬剤部 [†]薬剤師
別刷請求先：吉川 至 国立国際医療研究センター病院 薬剤部 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
e-mail：iyoshikawa@hosp.ncgm.go.jp
（平成25年4月19日受付，平成25年9月13日受理）

Osteoporosis Medicine

Itaru Yoshikawa, Pharmacy of National Center for Global Health and Medicine

Key Words: osteoporosis, SERM (selective estrogen receptor modulator), teriparatide, bisphosphonate, RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand)

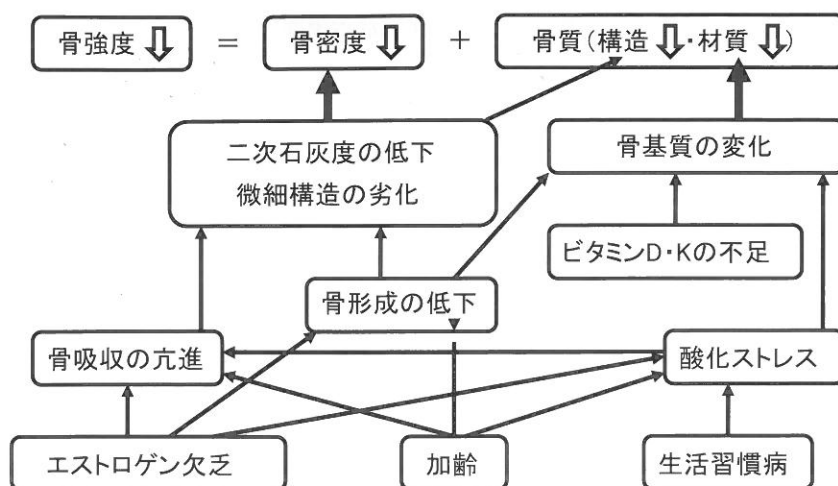


図1 骨強度の低下要因 (文献2)より引用)

骨質は骨の材質特性とそれにより作り上げられた構造特性により規定される。エストロゲン欠乏や加齢、生活習慣病は骨密度のみならず骨質に対しても悪影響をもたらす。骨質の良し悪しは、骨リモデリングや基質周囲の環境（酸化・糖化のレベル）、ビタミンD・ビタミンKの充足状態によって制御されている。

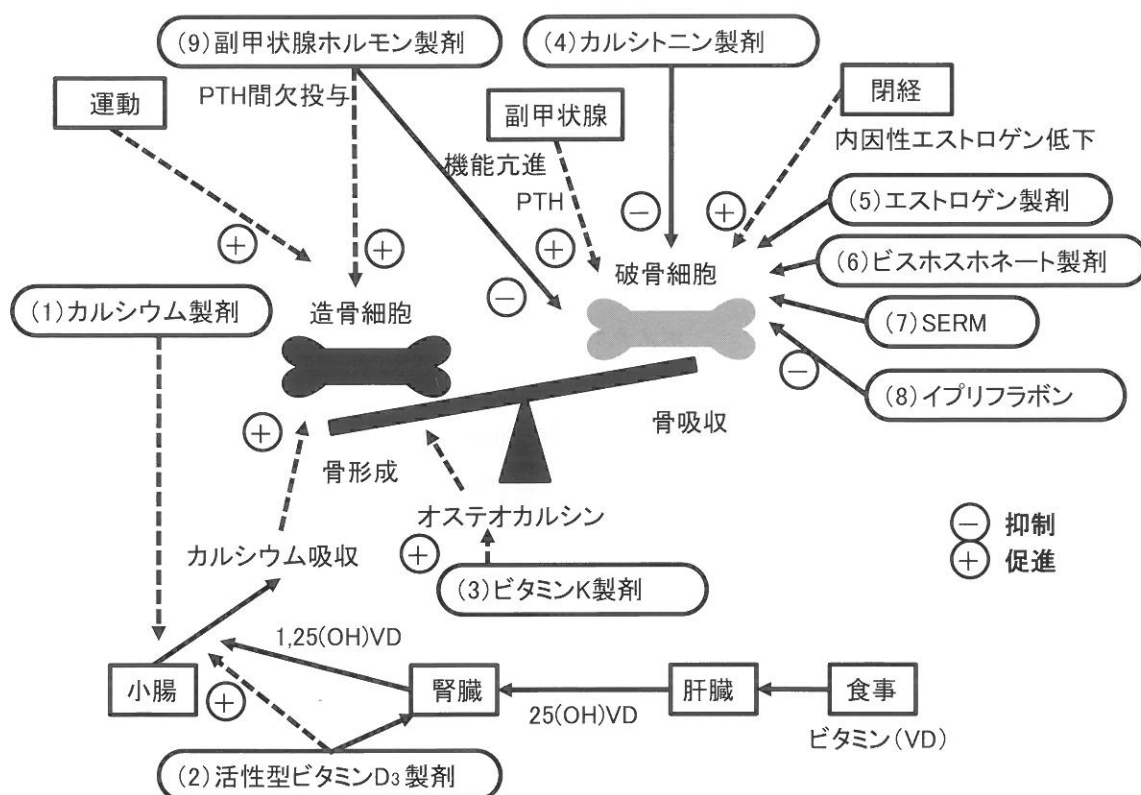


図2 薬剤の作用部位

最も頻度の高い副作用は胃腸障害であり、個人のカルシウム吸収能を超えてカルシウム薬が投与された場合には便秘をおこすことが多い。また、心血管合併症などの副作用を予防するためには、サプリメント、カルシウム薬をカルシウムとして一度に500

mg 以上摂取しないように注意しなければならない。

2. 活性型ビタミンD₃製剤

ビタミンDは食物として摂取されるとともに皮膚で合成される。ビタミンDは肝臓で25(OH)D

表1 主な骨粗鬆症治療薬

一般名	主な商品名	保険適応
(1) カルシウム補給剤		
アスパラギン酸カルシウム	アスパラ [®] -CA 錠 200	○
リン酸水素カルシウム水和物	「山善」第二リン灰	○
(2) 活性型ビタミンD ₃ 製剤		
アルファカルシドール	ワンアルファ [®] 錠 1.0 μ g, 0.5 μ g, 0.25 μ g	○
カルシトリオール	ロカルトロール [®] カプセル 0.5, 0.25	○
エルデカルシトール	エディロール [®] カプセル 0.75 μ g, 0.5 μ g	○
(3) ビタミンK製剤		
メナテトレノン	グラケー [®] カプセル 15mg	○
(4) カルシトニン製剤		
エルカトニン	エルシトニン [®] 注 20S	※ 40 は × ※疼痛
カルシトニン (サケ)	カルシトラン [®] 注 10	疼痛
(5) エストロゲン製剤		
エストラジオール合剤	ウェールナラ [®] 配合錠	○
(6) ビスホスホネート製剤		
アレンドロン酸ナトリウム水和物	ボナロン [®] 錠 5mg, 35mg, ボナロン [®] 経口ゼリー 35mg, ボナロン [®] 点滴静注バッグ 900 μ g	○ ○ ○
リセドロン酸ナトリウム水和物	アクトネル [®] 錠 2.5mg, 17.5mg, 75mg	○
エチドロン酸二ナトリウム	ダイドロネル [®] 錠 200	○
ミノドロン酸水和物	ボノテオ [®] 錠 1mg, 50mg	○
(7) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)		
ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ [®] 錠 60mg	○
バゼドキシフェン酢酸塩	ビビアント [®] 錠 20mg	○
(8) イプリフラボン		
イプリフラボン	オステン [®] 錠 200mg	○
(9) 副甲状腺ホルモン製剤		
テリパラチド (遺伝子組換え)	フォルテオ [®] 皮下注キット 600 μ g	○
テリパラチド酢酸塩	テリボン [®] 皮下注用 56.5 μ g	○
(10) ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体製剤		
デノスマブ (遺伝子組換え)	プラリア [®] 皮下注 60mg シリンジ	○

に代謝され、腎臓の近位尿細管で25 (OH) D-1 α -ヒドロキシラーゼにより活性型ビタミンDへと変換される。活性型ビタミンDは腸管でのカルシウムとリンの能動的吸収を促し、副甲状腺に対しては

副甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制する。

つまり、活性型ビタミンD₃は腸管でのカルシウム吸収促進と、骨石灰化促進を介して骨密度を増加させると考えられている。

活性型のビタミンD₃を化学合成したのがカルシトリオールであり、生体内における肝臓での水酸化を利用してプロドラッグとして開発されたのがアルファカルシドールである。

エルデカルシトールは、ビタミンD₃誘導体の中でも強力な骨量増加効果を持ち、同時に血清カルシウム上昇作用は軽微である。腸からのカルシウムの吸収促進に加え、より強い破骨細胞機能抑制による骨吸収低下効果があると考えられる。

また、活性型ビタミンD₃は投与量によって以下のように作用機序が変わる。0.25-0.5 μ gでは腸管からのカルシウム吸収を高め、0.75-1.25 μ gでは腸管からのカルシウム吸収を高め、骨形成を促進する。1.5-2.0 μ gでは骨代謝回転を亢進させる。

3. ビタミンK製剤（メナテトレノン）

天然のビタミンKは、ビタミンK₁（フィロキノン）とビタミンK₂（メナキノン）の2つの型があり、基本的にビタミンK₁が緑黄色野菜などの食品から摂取されるのに対し、ビタミンK₂は腸内細菌によって合成されるか、あるいは納豆などの食品から摂取される。メナテトレノンはオステオカルシンのグラ（Gla）化を促進することにより、穏やかな骨形成促進作用を持つ。

4. カルシトニン製剤

破骨細胞や前破骨細胞にはカルシトニン受容体が存在し、カルシトニンはこれらの細胞に直接作用してその機能を抑制する骨吸収抑制薬である。またカルシトニンには、主に中枢セロトニン神経系を介した鎮痛作用があり、明確な鎮痛効果を有する。このことから早期の疼痛緩和、QOLの改善を期待し、骨粗鬆症性骨折発生直後や椎体骨折にともなう姿勢変形などが生じた症例に対し、最初を選択される薬物の一つである。

5. 卵胞ホルモン製剤（エストロゲン製剤）

エストロゲンが欠乏すると骨髄細胞からのインターロイキン6（IL-6）の産生が増加し、破骨細胞の産生を誘導する。また、IL-6の産生が増加すると成熟破骨細胞への分化が促進し、骨吸収活性が上昇する。

閉経後の骨量減少はエストロゲン欠乏に起因し、その投与は有効な治療法として認知されている。エストロゲンを投与することによって、IL-6の産生

を抑えることで、IL-6による破骨細胞の活性化を抑制し、骨吸収を抑制する。

6. ビスホスホネート製剤

1) ビスホスホネート製剤の種類

第一世代と呼ばれるビスホスホネートは側鎖に窒素を含まず、第二世代は側鎖に窒素を含むが、環状構造を有しない。第三世代は側鎖に窒素を含み環状構造を有する。国内で骨粗鬆症治療薬として認可されているビスホスホネートでは、エチドロネートが第一世代、アレンドロネートが第二世代、リセドロネートとミノドロン酸が第三世代に分類される。

2) ビスホスホネートの作用機序

骨に取り込まれたビスホスホネートは、破骨細胞による骨吸収の際の酸性環境下で波状縁から特異的に破骨細胞に取り込まれる。その結果、ビスホスホネートを取り込んだ破骨細胞はアポトーシス（細胞死）に至り、骨吸収機能が抑制される（図3）。

腸管から吸収されたビスホスホネートは、服薬が一定期間行われずに血中濃度が低下しても骨中に沈着してその有効性を発揮する。そこで服薬間隔の延長が試みられてきた。連日服用した場合の骨密度上昇量と、週1回、7倍量を服用した場合の骨密度上昇量の比較が行われた結果、両者が同等であったことから、その骨折抑制効果が同等と考えられ、アレンドロネート、リセドロネートでは週1回服用製剤が臨床応用されている¹³⁾。また、ミノドロン酸では、4週に1回服用の製剤、リセドロネートでは月1回服用の製剤も発売され、服薬アドヒアランスの向上が期待されている。

ビスホスホネートは消化管からの吸収率が低いため、飲食物は服用後30分以上経ってから摂取しなければならず、なかでもカルシウムはなるべく間隔を空けてから摂取する必要がある。服用の際、水道水は問題ないが、カルシウムやマグネシウムなどの多いミネラルウォーターで服用するとキレート形成し、ビスホスホネートの吸収が阻害されるため、ミネラルウォーターでの本剤の服用は避けなければならない。また、ビスホスホネート製剤は、食道に滞留することにより食道粘膜に対し刺激作用を示すおそれがあるので、本剤を速やかに胃内へ到達させる必要がある。そのため、本薬は食道狭窄またはアカラシア（食道弛緩不能症）の患者や、服用時に立位または座位を30分以上保てない患者では投与できない。

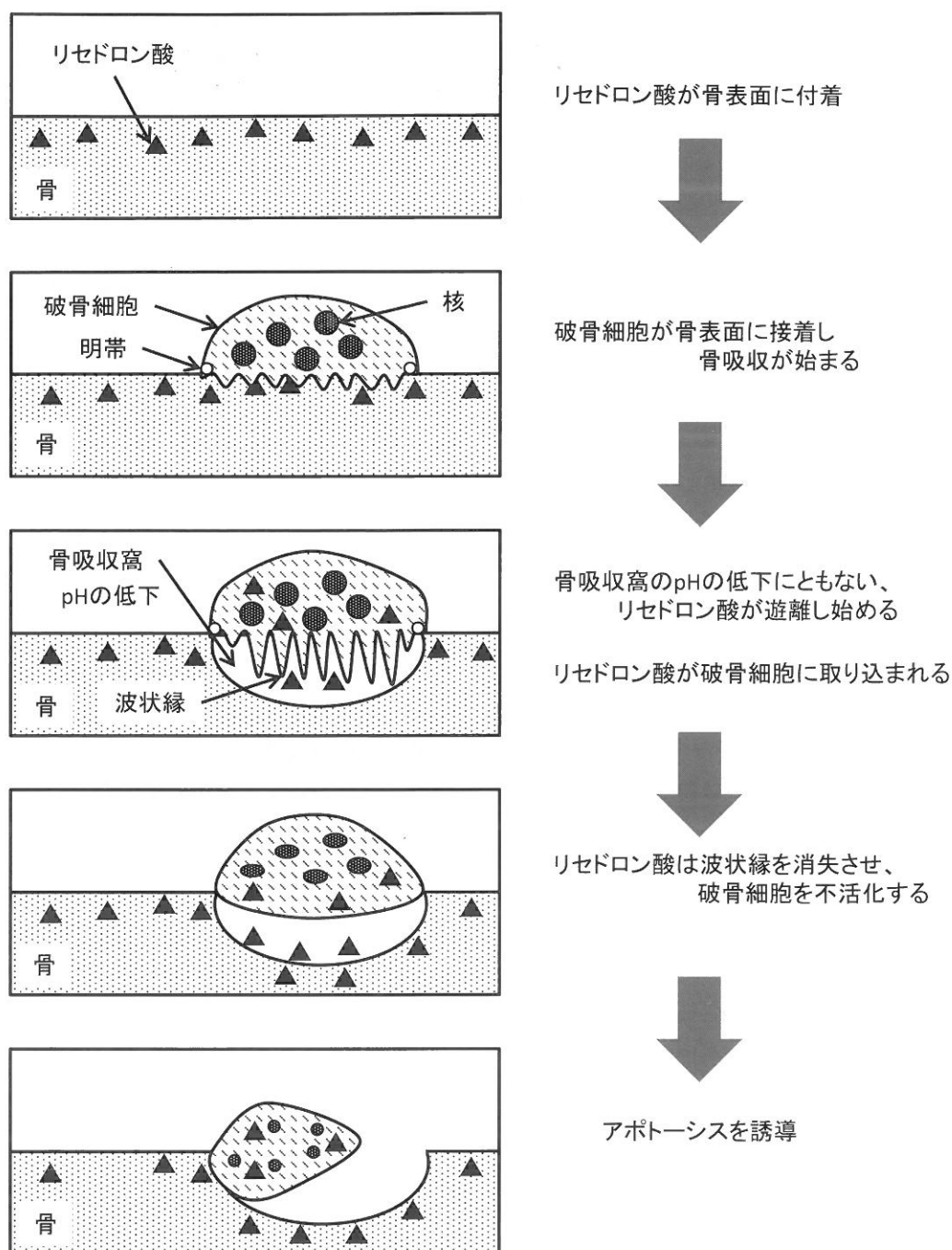


図3 ビスホスホネートの作用機序の例として（リセドロン酸）

嚥下障害、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎または潰瘍などの上部消化管障害を有する例では慎重な投与が必要である。

ビスホスホネートでは上部消化管障害発生率が比較的高い。服用方法（起床時に十分量（約180ml）の水とともに服用すること、飲んでから30分間は横にならないこと）を十分に指導する必要がある。

近年、本薬服用患者における顎骨壊死の発生が報告されている。投与中の抜歯や歯科的外科的処置を

回避するために、禁煙、アルコール摂取制限、ならびに口腔衛生状態を良好に維持することなどが重要であることを患者に指導する。もし、抜歯などの外科的侵襲処置が必要である場合は、外科的処置後の創傷治癒が完全に確認されてから経口ビスホスホネート薬の投与を開始する。経口ビスホスホネート薬の投与中の患者に対して外科的侵襲処置を行う場合は、投与期間が3年未満で、他にリスクファクターがない場合は原則、休薬は不要であるが、それ以外

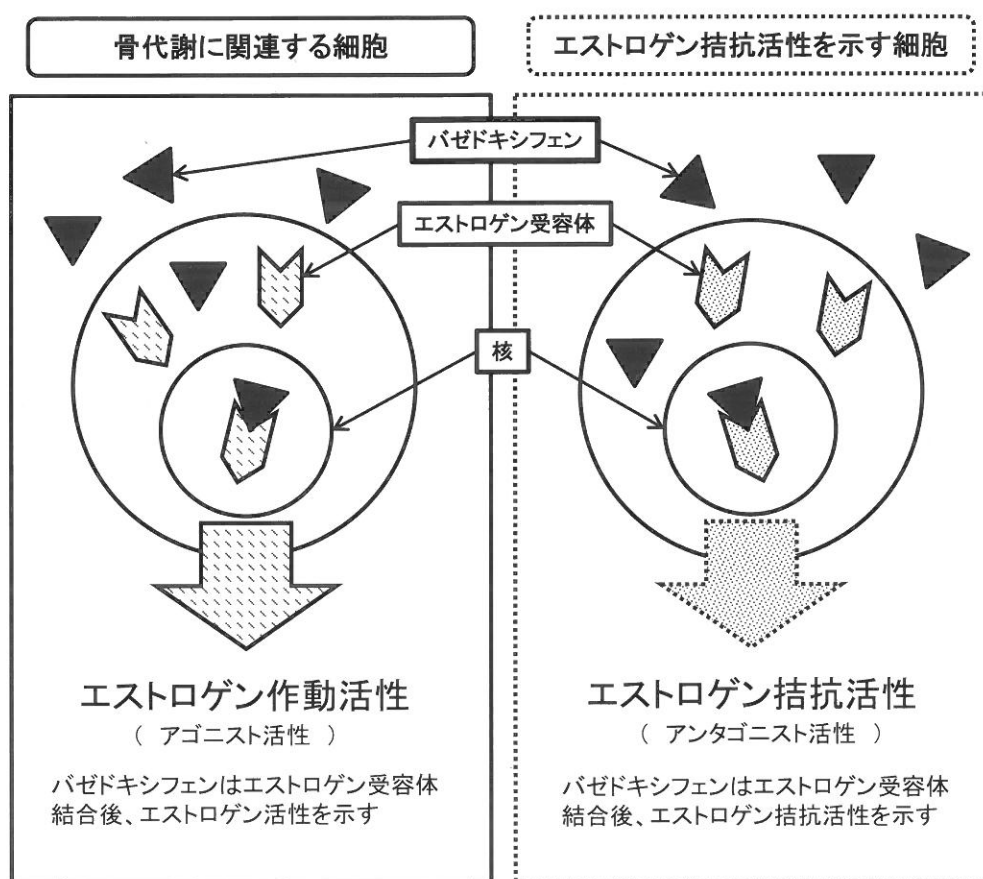


図4 SERMの推定作用機序の例として（バゼドキシフェン）

は必要性に応じた対応が重要となる（ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー（改訂追補2012年版 http://jsbmr.umin.jp/pdf/BRONJpo_sitionpaper2012.pdf 参照）。また、ビスホスホネート薬を長期服用中の患者で非定型大腿骨骨折のリスクが上昇するとの報告がなされているが、大腿骨頸部骨折リスクは長期服用で低下するとも確認されている。全体のリスクを考慮し、ビスホスホネート薬の使用が適切な場合に、むやみに服用を中止しないことが重要である⁴⁾。

7. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

SERM (selective estrogen receptor modulator) に属する初めての骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンは、エストロゲン受容体にエストロゲンとほぼ同等の親和性で結合し、組織選択的な薬理作用を発現する。その結果、乳房や子宮ではエストロゲン α 受容体に作用せず、エストロゲン様作用を発現しないが、骨などに対してはエストロゲン β 受容体に作

用して、エストロゲン様作用を発揮する。

バゼドキシフェンも同様に、骨格系および脂質代謝に対し、選択的にエストロゲン作動薬として作用するが、乳房組織および子宮内膜組織に対してはエストロゲンの好ましくない作用を示さないことを特徴としている⁵⁾（図4）。

8. イプリフラボン

直接的な骨吸収抑制作用、エストロゲンのカルシトニン分泌促進作用を増強することによる間接的な骨吸収抑制作用、ならびに骨形成促進作用が考えられているが、エビデンスに乏しく使用頻度は少ない。

9. 副甲状腺ホルモン製剤

PTHとその誘導体は、骨密度低下の強い骨粗鬆症やすでに骨折を生じている重篤な骨粗鬆症に用いられる。

国内ではテリパラチドのみが認可されている。連日自己注射用製剤では、医師、看護師などによる外来指導が必要である。また、他の骨粗鬆症治療薬に比べて費用が割高ではあるが、得られる効果は大き

い。

副甲状腺機能亢進症などで血中のPTH濃度が持続的に上昇すると、骨のリモデリングが促進され骨組織量は減少する。しかし、PTHを間欠的に投与すると骨吸収抑制薬と異なり、リモデリングの促進とともに骨組織量は増加する。

本薬はラットへの長期投与で骨肉腫の発生がみられ、安全性の面から使用期間が制限されている。連日自己注射用製剤は、投与期間が18カ月または24カ月となっている。

中断したのち再投与する場合にも、投与日数の合計が24カ月を超えないようにしなければならない。また、24カ月治療終了後は、適切な骨吸収抑制薬を使用して、骨強度の維持に努める必要がある。



トピックス

「多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変」を適応とするデノスマブ（ランマーク®皮下注120mg）が、骨粗鬆症治療薬として発売された。商品名は「プラリア®皮下注60mgシリンジ」で、用法・用量は「成人には6カ月に1回、60mgを皮下注射」となっている。デノスマブは、RANKL（receptor activator for nuclear factor- κ B ligand）（破骨細胞の形成・機能・生存に重要な役割を果たす蛋白質）を標的とするヒト型モノクローナル抗体である。RANKLを特異的に阻害し、破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制する。その結果、皮質骨および海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられている。

今回発売されたプラリアの最大の特徴は、6カ月に1回の皮下投与で、優れた骨折抑制効果が確認されていることである。骨粗鬆症患者を対象とした国内第3相臨床試験（DIRECT試験）において、プラセボとの比較で椎体骨折の累計発生率を有意に抑制しており、有害事象は大きな差異が認められなかったことが報告されている。海外では、欧州（2010年5月）や米国（2010年6月）で「閉経後骨粗鬆症」の適応で承認されて以降、2012年10月現在、世界60を超える国または地域で承認されている。

薬剤投与に際しては、承認までの国内第3相臨床試験で、何らかの副作用（臨床検査値異常を含む）が18.0%に認められていることに十分な注意が必要である。主な副作用は、低Ca血症・背部痛・ γ -GTP上昇・高血圧（各0.8%）、湿疹（0.7%）、関

節痛（0.6%）などであり、重大な副作用として、低Ca血症、顎骨壊死・顎骨骨髓炎、アナフィラキシー、大腿骨転子下および近位大腿骨骨幹部の非定型骨折、重篤な皮膚感染症が報告されている。

また同成分のランマーク®皮下注120mgについては、2012年9月に「重篤な低Ca血症の副作用発現」に関する安全性速報が発表され、注意喚起されている。投与中に生じる重篤な低Ca血症を予防・治療するには、RANKL阻害剤投与にともなう低カルシウム血症の治療および予防薬として発売された、沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウムの配合剤（商品名：デノタス®チュアブル配合錠）の投与が必要となる。ランマーク®皮下注120mgは「多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変」、プラリア®皮下注60mgシリンジは「骨粗鬆症」と適応と用量、投与間隔が異なることも注意が必要である。



まとめ

高齢化社会を迎えて、運動器をしっかりと維持していくことが患者のQOLを考える上でも非常に重要である。大腿骨骨折のリスクを下げるために、いつから薬物治療を開始し、いつまで続けていくのか、今後は高齢者に対する薬物治療のエビデンスの蓄積が必要になってくると考えられる。

〔文献〕

- 1) Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5mg risendronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. J Bone Miner Metab 2006; 24: 405-13.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2011.
- 3) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T et al. Therapeutic effects of alendronate 35mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. J Bone Miner Metab 2005; 23: 382-8.
- 4) Park-Wyllie L, Mamdani MM, Juurlink DN et al.

Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. JAMA 2011 ; 305 : 783-9.

5) 石井朝憲. 【新薬展望2011】注目の新薬 閉経後骨

粗鬆症治療薬 一般名 バゼドキシフェン酢酸塩ビ
ビアント錠20mg. 医薬ジャーナル 2011 ; 47(増) :
324-29.